



**Master of Science Program**  
**«Research Methodology in Biomedicine,  
Biostatistics and Clinical Bioinformatics at  
University of Thessaly»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ**

«Μελέτη παρατήρησης για την θεραπεία με  
ραμιπρίλη/αμλοδιπίνη, θεραπεία σταθερής δόσης σε  
υπερτασικούς ασθενείς»

«An observational study of ramipril/amlodipine, fixed  
dose therapy in hypertensive patients»

**ΜΠΑΡΜΠΑΓΙΑΝΝΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ**

**2018**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

**Ι. ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ (επιβλέπων)**

**Χ. ΔΟΞΑΝΗ**

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

**ΗΛ. ΖΙΤΖΑΡΑΣ**

## **ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ**

<b>1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	<b>3</b>
<b>2. ΠΙΝΑΚΑΣ – ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ</b>	<b>10</b>
<b>3. ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	<b>11</b>
<b>4. ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ</b>	<b>13</b>
<b>5. ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b>	<b>14</b>
<b>6. ΜΕΘΟΔΟΙ</b>	<b>15</b>
<b>7. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ</b>	<b>17</b>
<b>8. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ</b>	<b>18</b>
<b>9. ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ-ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ</b>	<b>19</b>
<b>10. ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ-ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ</b>	<b>21</b>
<b>11. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΝΟΜΙΚΕΣ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ</b>	<b>22</b>
<b>12. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>23</b>
<b>Ευρετήριο Πινάκων</b>	
<b>Πίνακας 1. Καταγραφή ασθενών</b>	<b>15</b>
<b>Πίνακας 2. Καταγραφή τιμών ΑΠ προ και μετά θεραπείας</b>	<b>16</b>

## **1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

### **Τίτλος**

Μελέτη παρατήρησης για τη θεραπεία σταθερής δόσης με ραμιπρίλη/αμλοδιπίνη σε υπερτασικούς ασθενείς.

### **Εισαγωγή**

Ο συνδυασμός σταθερής δόσης των αντιυπερτασικών φαρμάκων ραμιπρίλη/αμλοδιπίνη έχει αναγνωρισθεί ως μία κατάλληλη επιλογή για όσους υπερτασικούς ασθενείς απαιτούν δύο ή περισσότερα φάρμακα για την επίτευξη της μείωσης της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Αυτό το έγγραφο περιγράφει το πρωτόκολλο της μη παρεμβατικής μελέτης παρατήρησης μας, για τη θεραπεία με το συνδυασμό σταθερής δόσης με ραμιπρίλη/αμλοδιπίνη σε υπερτασικούς ασθενείς στο ιατρείο υπέρτασης των νοσοκομείων «ΤΖΑΝΕΙΟ» και «ΓΕΝΙΚΟ ΚΡΑΤΙΚΟ ΠΕΙΡΑΙΑ, Ο ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ».

### **Σχεδιασμός μελέτης**

Αυτή η μελέτη παρατήρησης θα συλλέγει στοιχεία για τους ασθενείς με υπέρταση, που έλαβαν τον συνδυασμό σταθερής δόσης ραμιπρίλη/αμλοδιπίνη (5/5 mg) από τα εξωτερικά ιατρεία των συμμετεχόντων νοσοκομείων. Η διάρκεια της συνολικής μελέτης παρατήρησης εκτιμάται να είναι 3 μήνες. Η πρωταρχική μέτρηση έκβασης θα είναι η μείωση από την αρχική τιμή για τη συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) και για τη διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ)

### **Στόχοι της μελέτης**

Ο πρωταρχικός στόχος είναι η μέτρηση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου, δηλαδή η μείωση της συστολικής και διαστολικής ΑΠ (ΣΑΠ και ΔΑΠ, αντίστοιχα) από τη βασική-αρχική τιμή (baseline) μετά από 2 μήνες θεραπείας με ραμιπρίλη / αμλοδιπίνη 5/5 mg.

Δευτερεύων στόχος είναι η καταγραφή της επιπτώσης νέων ανεπιθύμητων ενεργειών οφειλόμενων στη χορηγούμενη αγωγή.

### **Καταληκτικά σημεία της μελέτης**

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η μέση διαφορά της συστολικής και διαστολικής ΑΠ (ΣΑΠ και ΔΑΠ, αντίστοιχα) από τη βασική - αρχική τιμή (baseline) μετά από 2 μήνες θεραπείας με ραμιπρίλη / αμλοδιπίνη 5/5 mg.

Δευτερεύον καταληκτικό σημείο είναι ο προσδιορισμός του ποσοστού των ασθενών που πέτυχαν τον έλεγχο της πίεσης, που ορίζεται ΑΠ  $\leq$  140/90mmHg και η καταγραφή της επίπτωσης νέων ανεπιθύμητων ενεργειών οφειλόμενων στη χορηγούμενη αγωγή.

### **Κριτήρια ένταξης- αποκλεισμού ασθενών:**

#### **Κριτήρια ένταξης**

- Ηλικία  $\geq$ 18 ετών
- Παροχή έγγραφης συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση για την ένταξή του στη μελέτη
- ΣΑΠ  $\geq$  150mmHg σε πρόσφατη κλινική επίσκεψη τους

## **Κριτήρια αποκλεισμού**

- Διάγνωση προχωρημένης άνοιας
- Ενεργός κατάχρηση ουσιών (αλκοόλ, ναρκωτικές ουσίες, αναβολικά)
- Ιστορικό κακοήθειας με την εξαίρεση του καρκίνου του δέρματος (πλην του μελανώματος) ή να βρίσκεται σε ύφεση ή να έχουν παρέλθει 5 ή περισσότερα έτη από τη χειρουργική θεραπεία
- Εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 30\text{ml/min}$
- Εγκυμοσύνη, πιθανή εγκυμοσύνη ή θηλασμός
- Σοβαρή ηπατική νόσος
- Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, εγκεφαλικής ή υπαραχνοειδούς αιμορραγίας ή εγκεφαλικού αγνωστου τύπου κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών
- Ιστορικό χειρουργείου επαναιμάτωσης (Bypass) ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών
- Ασταθής στηθάγχη ή σοβαρή αρρυθμία
- Δευτεροπαθής υπέρταση (π.χ. νεφρικές νόσοι, παθήσεις ενδοκρινών αδένων, στένωση ισθμού αορτής)

## **Μέγεθος δείγματος**

Ο υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος της μελέτης παρατήρησης θα γίνει με βάση τη δεδομένη ακρίβεια (Precision:  $\delta$ ). Κατά τον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος, το διάστημα εμπιστοσύνης θα είναι 95% και η ΑΠ θα υπολογιστεί με ακρίβεια  $\pm 5 \text{ mmHg}$

Η τυπική απόκλιση (standard deviation) (variability) της αρτηριακής πίεσης ΑΠ είναι άγνωστη, αλλά από βιβλιογραφική έρευνα βρέθηκε πως είναι  $s=18$ .

Έτσι λοιπόν με  $\delta=5$  και  $s=18$  έχουμε:  $n \geq 1,96 \times 1,96 \times 18 \times 18 / 5 \times 5 = 49,7$

Οπότε για τη μελέτη παρατήρησης με ακρίβεια 5 θα χρειαστούν τουλάχιστον 49 ασθενείς και συμπεριλαμβάνοντας και 10% επιπλέον ασθενείς σε περίπτωση απωλειών (drop-outs), θα πρέπει να ενταχθούν 54 ασθενείς.

## **SUMMARY**

### **Title**

An observational study of ramipril/amlodipine fixed dose therapy in hypertensive patients.

### **Introduction**

Ramipril/amlodipine fixed dose combination has been successfully used for patients who need two or more antihypertensive drugs to achieve target blood pressure (BP). This paper describes the protocol of a non-interventional study evaluating the role of the fixed dose combination therapy with ramipril/amlodipine in hypertensive patients. The study takes place in the cardiology departments of «TZANEIO» και «ΓΕΝΙΚΟ ΚΡΑΤΙΚΟ ΠΕΙΡΑΙΑ, Ο ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ».

### **Study design**

Data from ambulatory patients from the aforementioned hospitals having been treated with the ramipril/amlodipine (5mg/5mg) fixed dose combination will be collected. The duration of the study will be 3 months. The primary endpoint will be the systolic (SP) and diastolic (DP) blood pressure reduction over 2 months of therapy.

### **Aim of the Study**

Primary goal of the study is to assess the efficacy of ramipril/amlodipine fixed dose combination of in hypertensive patients.

Secondary goal is to assess the safety of ramipril/amlodipine fixed dose combination of in hypertensive patients.

## **Endpoints**

The primary endpoint is the mean systolic (SP) and diastolic (DP) blood pressure reduction from the baseline over two months of treatment with ramipril and amlodipine (5mg/5mg) fixed dose combination.

The secondary endpoint is to record the percentage of patients who achieved the target blood pressure (BP) (<140/90mmHg) and the incidence adverse events onset related to the use of the medicine.

## **Inclusion – exclusion criteria**

### **Inclusion criteria**

- Age >18 years old
- Hypertension with SBP >150mmHg
- Informed consent

### **Exclusion criteria**

- Diagnosis of dementia
- Drugs or alcohol abuse
- History of active cancer. (skin cancer apart from melanoma excepted) or cancer in recession or more than 5 years after cancer treatment.
- Creatinine clearance <30ml/min
- Pregnancy, possible pregnancy or breastfeeding
- Advanced liver disease
- Myocardial infarction, stroke or other ischemic cerebrovascular



episodes or subarachnoid bleeding within 6 months preceding study evaluation

- History of CABG or heart failure with hospitalisation within 6 months preceding study
- Current evidence for angina pectoris or arrhythmia
- Secondary hypertension (renal artery disease, eclampsia of pregnancy, pheochromocytoma)

## 2. ΠΙΝΑΚΑΣ - ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ	ΟΡΙΣΜΟΙ
ICF	Informed Consent Form (έντυπο συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση)
ICH-GCP	International Conference on Harmonization - Good Clinical practice (Διεθνής Συνδιάσκεψη για την Εναρμόνιση Ορθή κλινική Πρακτική)
ΑΠ	Αρτηριακή Πίεση
ΣΑΠ	Συστολική Αρτηριακή Υπέρταση
ΔΑΠ	Διαστολική Αρτηριακή Υπέρταση
FDC	Fixed Dose Combinations (Συνδυασμός Σταθερής Δόσης)
CCB	Ανταγωνιστής διαύλων ασβεστίου
RAAS	Διαμορφωτής Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης
ΑΜΕΑ	Αναστολέας του Μετατρεπτικού Ενζύμου ρενίνης-αγγειοτενσίνης
CI	Διάστημα Εμπιστοσύνης
SD	Τυπική Απόκλιση

### 3. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Εκτιμάται ότι το ένα τρίτο των ενηλίκων στις περισσότερες ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες του κόσμου εμφανίζει υπέρταση.<sup>2,3</sup> Οι περισσότεροι ασθενείς με υπέρταση εμφανίζουν και άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, οικογενειακό ιστορικό πρώιμων καρδιαγγειακών επεισοδίων, παχυσαρκία και κάπνισμα<sup>9</sup>. Έχει αποδειχθεί η ύπαρξη στενής σχέσης μεταξύ των επιπέδων ΑΠ και του κινδύνου καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων, καθώς και νεφροπάθειας<sup>16,17</sup>.

Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες θέτουν τη διάγνωση της υπέρτασης όταν η ΣΑΠ του ασθενούς είναι μεγαλύτερη ή ίση με 140 mm Hg ή η ΔΑΠ είναι μεγαλύτερη ή ίση με 90 mmHg, ή και τα δύο σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Η ΣΑΠ είναι πολύ σημαντική και αποτελεί τη βάση για τη διάγνωση της υπέρτασης στην πλειονότητα των ασθενών<sup>3</sup>.

Για αρκετούς ασθενείς η μονοθεραπεία δεν αρκεί για την επίτευξη του ελέγχου της αρτηριακής υπέρτασης<sup>27</sup>. Έτσι ο συνδυασμός φαρμάκων είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία για την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου για αυτούς τους ασθενείς<sup>5,6</sup>.

Έχει αποδειχθεί ότι η συνδυαστική θεραπεία με τη χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης προκαλεί ελάττωση της ΑΠ και είναι πιο αποτελεσματική από τη μονοθεραπεία με υψηλή δόση φαρμάκου. Επιπλέον, επιτρέποντας τη χρήση χαμηλότερων δόσεων του κάθε φαρμάκου και μετριάζοντας τις παρενέργειες του, η θεραπεία συνδυασμού πιθανόν είναι καλύτερα ανεκτή. Ένα πιθανό μειονέκτημα της θεραπείας συνδυασμού είναι η λήψη ενός επιπλέον χαπιού, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλά

φάρμακα, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη συμμόρφωσή τους στη θεραπεία. Μία στρατηγική για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος είναι η χρήση συνδυασμών σταθερής δόσης (FDC), η οποία απλουστεύει το θεραπευτικό σχήμα επιτρέποντας τη χορήγηση σε ένα ενιαίο χάπι δύο ή περισσότερων φαρμάκων. Η χρήση των FDC έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την συμμόρφωση του ασθενούς με την αντιυπερτασική θεραπεία ενώ παράλληλα αυξάνει τα ποσοστά εκείνων που ελέγχουν την αρτηριακή υπέρταση <sup>5,6,18</sup>.

Υπάρχουν πολυάριθμοι δυνατοί συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων <sup>4,8,14</sup>. Ο συνδυασμός ενός αναστολέα των διαύλων ασβεστίου (CCB)<sup>1</sup> και ενός αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS)<sup>7</sup>, φαίνεται να είναι η κύρια επιλογή <sup>11,13</sup>. Ένας τέτοιος συνδυασμός είναι η αμλοδιπίνη σε συνδυασμό με τον αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) ραμιπρίλη, το οποίο είναι διαθέσιμο ως FDC. Αυτός ο συνδυασμός έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικός και καλά ανεκτός σε κλινικές δοκιμές <sup>15,20,21</sup>. Σε αυτό το πλαίσιο, θα χορηγηθούν αμλοδιπίνη 5 mg και ραμιπρίλη 5 mg FDC σε ασθενείς με υπέρταση.

#### **4. ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Ο πρωταρχικός στόχος είναι η μελέτη της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου, δηλ. η μείωση της συστολικής και διαστολικής ΑΠ (Σ.Α.Π. και Δ.Α.Π., αντίστοιχα) από τη βασική - αρχική τιμή (baseline) μετά από 2 μήνες θεραπείας με ραμιπρίλη / αμλοδιπίνη 5/5 mg.

Δευτερεύων στόχος είναι καταγραφή της επίπτωσης νέων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την έναρξη της θεραπείας με ραμιπρίλη / αμλοδιπίνη.

## 5. ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

- Πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η μέση διαφορά της συστολικής και διαστολικής ΑΠ (ΣΑΠ και ΔΑΠ, αντίστοιχα) από τη βασική- αρχική τιμή (baseline) μετά από 2 μήνες θεραπείας με ραμιπρίλη / αμλοδιπίνη 5/5 mg.
- Δευτερεύον καταληκτικό σημείο είναι το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν τον έλεγχο της πίεσης, που ορίζεται ΑΠ  $\leq$  140/90mmHg και η καταγραφή της επίπτωσης νέων ανεπιθύμητων ενεργειών οφειλόμενων στη χορηγούμενη αγωγή.
- Επιπλέον δευτερεύον καταληκτικό σημείο είναι η παρατήρηση του ποσοστού των διαβητικών και των μη διαβητικών ασθενών που πέτυχαν τον έλεγχο της ΑΠ σύμφωνα με τα κριτήρια του ΠΟΥ, (που ορίζεται ως 130/80mmHg και 140/90mmHg σε διαβητικούς και μη διαβητικούς, αντίστοιχα).

## 6. ΜΕΘΟΔΟΙ

Πρόκειται για μία μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με υπέρταση στην περιοχή του Πειραιά και των προαστίων του, οι οποίοι θα παρακολουθούνται στα εξωτερικά ιατρεία των δύο συμμετέχοντων νοσοκομείων. Η μελέτη παρατήρησης των ασθενών θα διαρκέσει 2 μήνες ή μέχρι την διακοπή της θεραπείας ανάλογα με την κρίση του θεράποντα ιατρού ή την ανάκληση της συγκατάθεσης από τον ασθενή. Η διάρκεια της συνολικής μελέτης παρατήρησης εκτιμάται να είναι 3 μήνες (δηλαδή από την πρώτη εγγραφή ασθενούς μέχρι την ολοκλήρωση της συλλογής δεδομένων από τον τελευταίο ασθενή). Η περίοδος παρατήρησης ασθενούς αρχίζει (σημείο εκκίνησης) με την έναρξη της θεραπείας με ραμιπρίλη/ αμλοδιπίνη και λήγει 2 μήνες μετά τη διακοπή της ανάλογα με την κρίση του θεράποντα ιατρού (π.χ. εξέλιξη της νόσου, ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου), ή την πρόωρη αποχώρηση του ασθενούς (π.χ. ανάκληση της συγκατάθεσης). Το ιατρικό προσωπικό του νοσοκομείου θα καταγράφει στο μητρώο το θεραπευτικό προφίλ του πληθυσμού της μελέτης όπως φαίνεται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Καταγραφή ασθενών			
	<b>Females (n)</b>	<b>Males (n)</b>	<b>P value</b>
Total (n)			
Age (years)			
ΣΑΠ (mmHg)			
ΔΑΠ (mmHg)			
ΑΠ<140/90 (mmHg)			
Σακχαρώδης διαβήτης			

Στο μητρώο θα καταγράφονται όλοι οι ασθενείς με υπέρταση, οι οποίοι θα παρουσιάζονται στα εξωτερικά ιατρεία των δυο συμμετέχοντων νοσοκομείων και στους οποίους θα συνταγογραφηθεί ο συνδυασμός ραμιπρίλης/αμλοδιπίνης (5/5mg). Ο συνδυασμός ραμιπρίλης/αμλοδιπίνης (5/5mg) FDC μπορεί να αποτελεί είτε αρχική θεραπεία είτε αλλαγή μετά από προηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία που διεκόπη λόγω προβλημάτων αποτελεσματικότητάς ή ανεκτικότητας. Στον Πίνακα 2 θα καταγράφονται τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης πριν και μετά την προσθήκη ραμιπρίλης/αμλοδιπίνης σε συνδυασμό σταθερής δόσης FDC.

Πίνακας 2. Καταγραφή τιμών ΑΠ προ και μετά θεραπείας				
	<b>Baseline</b>	<b>Post-treatment</b>	<b>Mean difference (95% CI)</b>	<b>P value</b>
Μέση ΣΑΠ, mmHg				
Μέση ΔΑΠ, mmHg				



## 7. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ

### Κριτήρια ένταξης

- Ηλικία  $\geq 18$  ετών
- Παροχή έγγραφης συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση για την ένταξή του στη μελέτη
- ΣΑΠ  $\geq 150$ mmHg σε πρόσφατη κλινική επίσκεψη τους

### Κριτήρια αποκλεισμού

- Διάγνωση προχωρημένης άνοιας
- Ενεργός κατάχρηση ουσιών (αλκοόλ, ναρκωτικές ουσίες, αναβολικά)
- Ιστορικό κακοήθειας με την εξαίρεση του καρκίνου του δέρματος (πλην του μελανώματος) ή να βρίσκεται σε ύφεση ή να έχουν παρέλθει 5 ή περισσότερα έτη από τη χειρουργική θεραπεία
- κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 30$ ml/min
- Εγκυμοσύνη, πιθανή εγκυμοσύνη ή θηλασμός
- Σοβαρή ηπατική νόσος
- Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, εγκεφαλικής ή υπαραχνοειδούς αιμορραγίας ή εγκεφαλικού αγνωστου τύπου κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών
- Ιστορικό χειρουργείου επαναιμάτωσης (Bypass) ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών
- Ασταθής στηθάγχη ή σοβαρή αρρυθμία
- Δευτεροπαθής υπέρταση (π.χ. νεφρική νόσος, παθήσεις ενδοκρινών αδένων, στένωση ισθμού αορτής)

## 8. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα δεδομένα θα εισαχθούν σε μια κεντρική βάση δεδομένων και θα αναλυθούν με τη χρήση του SPSS. Για την κατανομή των μεταβλητών και την κανονικότητα θα χρησιμοποιηθεί το τεστ Shapiro-Wilk. Απλές περιγραφικές στατιστικές θα χρησιμοποιηθούν για να χαρακτηριστεί το δείγμα και η κατανομή των μεταβλητών. Εντός ομάδας συγκρίσεις θα γίνονται με τη χρήση του  $\chi$ -τετράγωνο τεστ με διόρθωση κατά Fisher, για κατηγορικές μεταβλητές, t-test (paired) κατά ζεύγη δείγματα, ή το test Wilcoxon για τις ποσοτικές μεταβλητές, με ή χωρίς κανονική κατανομή. Το κριτήριο για τη στατιστική σημαντικότητα που θα χρησιμοποιηθεί είναι  $p \leq 0.05$  με 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

## 9. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ – ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Όλα τα στοιχεία των συμμετεχόντων θα κωδικοποιηθούν και θα παραδοθούν προσωπικά στον συντονιστή της μελέτης χωρίς το όνομα ή άλλα αναγνωριστικά ασθενών. Οι συντονιστές του μητρώου θα πραγματοποιούν ποιοτική ανάλυση των δεδομένων και όλα τα μητρώα με ελλιπή στοιχεία θα αποκλείονται από την περαιτέρω ανάλυση. Τα δεδομένα θα συλλέγονται από εκπαιδευμένο προσωπικό κατά την έναρξη και μετά από περίπου 2 μήνες θεραπείας με ραμιπρίλη/αμλοδιπίνη 5/5mg.

Η ΑΠ θα πρέπει να μετρηθεί στην αρχή της θεραπείας και 2 μήνες μετά την χορήγηση στον ασθενή του σταθερού συνδυασμού ραμιπρίλης/αμλοδιπίνης 5/5 mg.

Οι μετρήσεις της ΑΠ θα γίνονται σε ύπτια θέση από έμπειρο χειριστή και μετά από μια περίοδο 3-5 λεπτών ανάπαυσης. Για την μέτρηση της ΑΠ θα χρησιμοποιείται η στηθοσκοπική μέθοδος. Το μανόμετρο που θα χρησιμοποιηθεί θα είναι επικυρωμένο σύμφωνα με τα τυποποιημένα πρωτόκολλα. Η μέτρηση της ΑΠ θα πραγματοποιείται με την κατάλληλη περιχειρίδα τοποθετημένη στο βραχίονα (στο ύψος της καρδιάς), και οι διαστάσεις της θα πρέπει να προσαρμόζονται στην περιφέρεια του βραχίονα. Θα χρησιμοποιείται η κλασική περιχειρίδα (12-13cm μήκος και 35cm πλάτος), αλλά θα υπάρχει πάντα διαθέσιμα και η μικρότερη ή η μεγαλύτερη ώστε να μπορούν να γίνουν σωστές μετρήσεις σε όλες τις διαστάσεις βραχίονα. Στην πρώτη επίσκεψη, θα πραγματοποιείται μέτρηση της ΑΠ και στους δύο βραχίονες για την ανίχνευση πιθανών διαφορών και σε αυτή την περίπτωση ο βραχίονας με την υψηλότερη τιμή ΑΠ θα χρησιμοποιείται για τις μετρήσεις. Σε περίπτωση σημαντικής διαφοράς της ΑΠ στα δύο άνω άκρα ( $> 10\text{mmHg}$ ), το άκρο με την

υψηλότερη ΑΠ θα χρησιμοποιείται. Για να εκτιμηθεί η διαφορά στα δύο άκρα, η μέτρηση της ΑΠ να γίνεται ταυτόχρονα.

Πριν την μέτρηση, οι ασθενείς θα πρέπει να αποφύγουν τον καφέ ή την κατανάλωση καπνού. Σε κάθε επίσκεψη θα γίνονται τρεις μετρήσεις με χρονικό διάστημα 2 λεπτών μεταξύ κάθε μέτρησης, και ο αριθμητικός μέσος όρος θα χρησιμοποιηθεί στην ανάλυση. Τυχούσες ανεπιθύμητες ενέργειες θα συλλέγονται. Για όλες τις εκτιμήσεις, ο έλεγχος της ποιότητας θα πραγματοποιείται σε τακτά χρονικά διαστήματα για να εξασφαλίσουν επαρκή συμμόρφωση με όλες τις απαραίτητες προϋποθέσεις για να δικαιολογήσουν την επικύρωση της μελέτης.

## **10. ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ – ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ**

Αποτελεί ευθύνη του ερευνητή να δώσει σε κάθε ασθενή (ή στον νομίμως εξουσιοδοτημένο εκπρόσωπό του), πριν από την εισαγωγή στη μελέτη, πλήρη και επαρκή προφορική και γραπτή ενημέρωση σχετικά με τους στόχους και τις διαδικασίες της μελέτης, καθώς και τους πιθανούς ενεχόμενους κινδύνους. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με το δικαίωμά τους να αποχωρήσουν από τη μελέτη σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Η διαδικασία ενημέρωσης και συγκατάθεσης πρέπει να λαμβάνει χώρα πριν από οποιαδήποτε διαδικασία η οποία σχετίζεται με τη μελέτη. Η μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με τις αρχές ICH-GCP, τη διακήρυξη του Ελσίνκι (2002) και την ισχύουσα κρατική νομοθεσία για τις κλινικές μελέτες.

## 11. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΝΟΜΙΚΕΣ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ

Ο Clinical Monitor είναι υπεύθυνος για τον έλεγχο των CRFs σε τακτά χρονικά διαστήματα καθ' όλη τη μελέτη για να ελέγξει την τήρηση του πρωτοκόλλου, την πληρότητα, την ακρίβεια και τη συνέπεια των δεδομένων καθώς και την τήρηση των τοπικών κανονισμών για τη διεξαγωγή της έρευνας. Είναι εξουσιοδοτημένος να έχει πρόσβαση στα ιατρικά και άλλα αρχεία της μελέτης που σχετίζονται με αναγκαίες για την επαλήθευση των ενδείξεων που αναγράφονται στα CRFs σύμφωνα με τους τοπικούς νόμους και κανονισμούς.

Ο ερευνητής συμφωνεί να συνεργαστεί με τον Clinical Monitor, ή άλλους εξουσιοδοτημένους συνεργάτες για να διασφαλίσουν την επίλυση τυχόν προβλημάτων που εντοπίστηκαν κατά τη διάρκεια αυτών των επισκέψεων παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων των καθυστερήσεων στην ολοκλήρωση των CRFs. Είναι επίσης υπεύθυνος για τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις του πρωτοκόλλου και για όλες τις αναλύσεις και τη συλλογή στοιχείων.

- Ενημερώσεις στα ηλεκτρονικά CRFs θα τεκμηριώνονται αυτόματα μέσω «διαδρομή ελέγχου» του λογισμικού
- Τα δεδομένα ελέγχονται για προσκόλληση στο πρωτόκολλο και με βάση την GCP.

Έτσι εξασφαλίζεται ότι το σύνολο και τα δεδομένα που παράγονται ως αποτέλεσμα της μελέτης θα είναι όσο το δυνατόν πληρέστερα.

## 12. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chen, Qi, et al. "Efficacy and tolerability of initial high vs low doses of S- (-)- amlodipine in hypertension." *The Journal of Clinical Hypertension* (2017).
2. Chow, Clara K., et al. "Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries." *Jama* 310.9 (2013): 959-968.
3. Council, ESH Scientific, et al. "2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension." *European Heart Journal* 34 (2013): 2159-2219.
4. Fogari, Roberto, et al. "Effects of valsartan or ramipril addition to amlodipine/hydrochlorothiazide combination on left ventricular mass in diabetic hypertensive patients with left ventricular hypertrophy." *Expert opinion on pharmacotherapy* 13.8 (2012): 1091-1099.
5. Gerbino, Philip P., and Omar Shoheiber. "Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents." *American Journal of Health-System Pharmacy* 64.12 (2007).
6. Gupta, Ajay K., Shazia Arshad, and Neil R. Poulter. "Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents." *Hypertension* 55.2 (2010): 399-407.
7. Izzo Jr, Joseph L., and Matthew R. Weir. "Angiotensin- Converting Enzyme Inhibitors." *The Journal of Clinical Hypertension* 13.9 (2011): 667-675.
8. Jamerson, Kenneth, et al. "Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients." *New England Journal of Medicine* 359.23 (2008): 2417-2428.
9. Julius, Stevo, et al. "VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk." *American journal of hypertension* 16.7 (2003): 544-548.
10. Kjeldsen, Sverre E., et al. "Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial." *Journal of hypertension* 24.7 (2006): 1405-1412.
11. Laurent, S., N. R. Poulter, and G. Mancia. "[PP. 26.16]

- INDIVIDUAL DATA META-ANALYSIS IN 5507 SUBJECTS OF PERINDOPRIL 3.5 MG/AMLODIPINE 2.5 MG IN COMPARISON WITH RAS BLOCKER-MONOTHERAPIES." *Journal of Hypertension* 34 (2016): e278.
12. Makani, Harikrishna, et al. "Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema." *The American journal of medicine* 124.2 (2011): 128-135.
  13. Manolis, Athanasios, et al. "Blood pressure reduction and control with fixed-dose combination perindopril/amlodipine: A Pan-Hellenic prospective observational study." *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 16.4 (2015): 930-935
  14. Matsui, Yoshio, et al. "Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients." *Hypertension* 54.4 (2009): 716-723.
  15. Olszanecka-Glinianowicz, Magdalena, et al. "Ramipril/amlodipine single pill—Effectiveness, tolerance and patient satisfaction with antihypertensive therapy in relation to nutritional status." *Pharmacological Reports* 66.6 (2014): 1043-1049.
  16. Poole, C. D., et al. "PDB10 SURVIVAL AS A FUNCTION OF HBA1C IN PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY." *Value in Health* 13.3 (2010): A56.
  17. Sever, Peter S. "The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial." *Hypertension* 60.2 (2012): 248-259.
  18. Sica, Domenic A. "Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension." *Drugs* 62.3 (2002): 443-462.
  19. Simonyi, G. "[PP. 26.18] MONITORING OF EFFECTIVENESS OF RAMIPRIL-AMLODIPINE FIXED COMBINATION IN METABOLIC SYNDROME, A NON-INTERVENTIONAL TRIAL (THE RAMSES STUDY)." *Journal of Hypertension* 34 (2016): e278.
  20. Simonyi, Gábor. "Advantages of ramipril/amlodipin fixed combination therapy. When should we use it?." *Orvosi hetilap* 154.42 (2013): 1658-1664.
  21. Simonyi, Gabor. "Benefits of fixed dose combination of Ramipril/Amlodipine in hypertensive diabetic patients: a subgroup



- analysis of RAMONA trial." *Chinese medical journal* 129.10 (2016): 1224
- 22.Sohn, Il Suk, et al. "Efficacy and Tolerability of Combination Therapy Versus Monotherapy with Candesartan and/or Amlodipine for Dose Finding in Essential Hypertension: A Phase II Multicenter, Randomized, Double-Blind Clinical Trial." *Clinical Therapeutics* 39.8 (2017): 1628-1638.
- 23.Taylor, Addison A., and Omar Shoheiber. "Adherence to antihypertensive therapy with fixed-dose amlodipine besylate/benazepril HCl versus comparable component-based therapy." *Congestive heart failure* 9.6 (2003): 324-332.
- 24.Visco, Valeria, et al. "Larger Blood Pressure Reduction by Fixed-Dose Compared to Free Dose Combination Therapy of ACE Inhibitor and Calcium Antagonist in Hypertensive Patients." *Translational Medicine@ UniSa* 16 (2017): 17.
- 25.Sleight, Peter. "The hope study (Heart outcomes prevention evaluation)." (2000): 18-20.
- 26.Beckett, Nigel S., et al. "Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older." *New England Journal of Medicine* 358.18 (2008): 1887-1898.
- 27.SPRINT Research Group. "A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control." *N Engl J Med* 2015.373 (2015): 2103-2116.